

Bristol-Myers Squibb

Материалы регионального образовательного семинара «Новые горизонты в лечении хронического миелолейкоза» (апрель 2011 г., Новосибирск)

Подготовили д-р мед. наук, проф. Т.И. Поспелова, канд. мед. наук А.С. Лямкина, канд. мед. наук Е.Ю. Чельшева, канд. мед. наук Т.М. Кочоян, канд. мед. наук И.Н. Нечунаева

29 апреля 2011 г. в г. Новосибирске состоялся региональный образовательный семинар «Новые горизонты в лечении хронического миелолейкоза» под председательством заведующей кафедрой терапии, гематологии и трансфузиологии Новосибирского государственного медицинского университета, главного гематолога и трансфузиолога г. Новосибирска профессора Т.И. Поспеловой. Семинар был организован Новосибирским государственным медицинским университетом, Городским гематологическим центром, Межрегиональной ассоциацией врачей-гематологов Сибирского федерального округа при поддержке компании «Бристол-Майерс Сквибб». В нем приняло участие более 50 гематологов из Новосибирска, Владивостока, Омска, Железногорска, Кемерово, Барнаула, Новокузнецка.

Основным на семинаре был доклад Т.И. Поспеловой «Современная терапия и новые горизонты в лечении хронического миелолейкоза».

Проф. Т.И. Поспелова кратко изложила историю изучения патогенеза хронического миелолейкоза (ХМЛ) и этапов его лечения. Особое внимание в докладе было уделено современным методам диагностики и терапии ХМЛ и подчеркнута значимость соблюдения рекомендаций европейского объединения, изучающего эффективность современной терапии и вырабатывающего рекомендации по лечению ХМЛ, - European LeukemiaNet (ELN), при контроле за эффективностью лечения. В докладе было указано, что, по данным известного исследования IRIS, в котором сравнивалась эффективность интерферона- α и иматиниба в терапии ХМЛ, иматиниб продемонстрировал высокую эффективность, превосходящую таковую интерферона, однако через 7 лет после начала этого исследования лишь 60 % пациентов в группе получавших иматиниб продолжают получать его, остальные вынуждены отказаться от лечения вследствие резистентности или непереносимости препарата (данные международного кооперированного исследования, опубликованные в 2008 г.).

Была показана важность достижения полного цитогенетического ответа к 12 мес. терапии ИТК, что определяет высокую выживаемость без прогрессирования в отдаленные сроки наблюдения. Согласно рекомендациям ELN, при неудаче лечения (недостижении полного цитогенетического ответа после 12 мес. терапии иматинибом) рекомендуется переход на ингибиторы тирозинкиназ 2-го поколения (ИТК-2) - дазатиниб или нилотиниб.

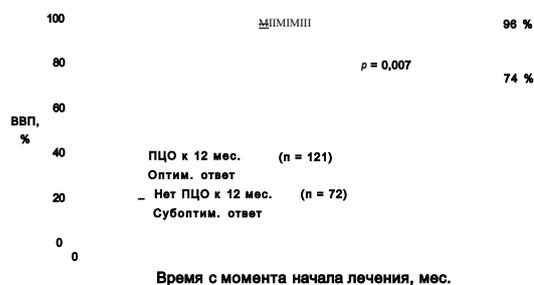


Слайд 1. Отдаленные результаты лечения иматинибом после 7 лет наблюдения [O'Brien et al. ASH 2008: Abstract 186]
ПЦО - полный цитогенетический ответ.

На основании опубликованных международных данных было показано, что раннее (в течение первых 6 мес.) назначение ИТК-2 при неудаче лечения иматинибом дает статистически значимо лучшие результаты, чем отсроченное назначение ИТК-2.

Сравнение результатов лечения пациентов с ПЦО и без ПЦО после 12 мес.:

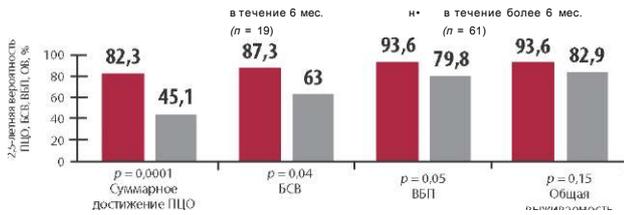
- ВБП к 60 мес. - 96 VS 74 % ($p = 0,007$)
- ОБ к 60 мес. - 98 vs 74 % ($p = 0,03$)



Слайд 2. Зависимость исхода лечения иматинибом от получения полного цитогенетического ответа после 12 мес. лечения [de Lavallade H. et al. J. Clin. Oncol. 2008; 26: 3358-63]
ВБП - выживаемость без прогрессирования; ОБ - общая выживаемость; ПЦО - полный цитогенетический ответ.

В докладе были освещены различия между ингибиторами BCR-ABL-тирозинкиназы, используемыми в качестве терапии второй линии ХМЛ, в показаниях, непосредственной эффективности и безопасности, включая гематологическую и негематологическую токсичность и отдаленные результаты терапии второй линии, по данным общей выживаемости (ОБ)

Эффективность в зависимости от времени начала лечения ИТК-2 после неудачи лечения иматинибом



Методология исследования:

- 80 пациентов в ХФ ХМЛ, резистентных к иматинибу, получали дазатиниб (n = 67) или нилотиниб (n = 13) с момента диагностики резистентности.
- Оценка ПГО, ЦО, МО, ОВ и ВБП.
- Медиана наблюдения 28,3 мес. (6,5-42 мес.).

Слайд 3. Влияние раннего назначения терапии второй линии [Milojkovic et al., Haematologica. 2009]

БСВ - бессобытийная выживаемость; ВБП - выживаемость без прогрессирования; МО - молекулярный ответ; ОВ - общая выживаемость; ПГО - полный гематологический ответ; ПЦО - полный цитогенетический ответ; ХФ - хроническая фаза; ЦО - цитогенетический ответ.

и выживаемости без прогрессирования (ВБП). Обсуждались возможные механизмы резистентности к иматинибу, связанные с мутациями в BCR-ABL-киназном домене. Были представлены данные об эффективности ИТК-2 при различных мутациях, отмечена необходимость дифференцированного подхода при выборе препарата для второй линии терапии с учетом наличия и вида мутаций у данного пациента.

	Менее чувствительны к нилотинибу	Менее чувствительны к дазатинибу
Специфические мутации	Y253H E255K/V F359C/V	Q252H V299L F317L
	Cortes J. et al. Leukemia 2008; 22: 2176-3. le Coutre P. et al. Blood 2008; 111: 1834-9. Hughes T. et al. JCO 2009; 27: 4204-10. Apperley J.F. et al. JCO 2009; 27: 3472-9. Muller M.C. et al. Blood 2009; 114: 4944-53.	

Слайд 4. Чувствительность к дазатинибу и нилотинибу в зависимости от вида мутаций BCR-ABL-тирозинкиназы

На основании результатов международного рандомизированного исследования START-R в докладе Т.И. Поспеловой были представлены убедительные данные о превосходящей непосредственной эффективности и лучшей отдаленной ВБП при использовании дазатиниба в дозе 70 мг 2 раза в сутки в сравнении с высокими дозами иматиниба (800 мг в сутки) у больных ХМЛ с резистентностью к иматинибу в суточной дозе 400 и 600 мг: после 2 лет терапии ВБП составила 86 % у получавших дазатиниб и 65 % - у получавших иматиниб.

Таким образом, ИТК-2 позволяют преодолевать резистентность к иматинибу и тем самым продлевают продолжительность ХФ ХМЛ, в которой больные сохраняют хорошее качество жизни и могут оставаться не только полноценными членами своих семей, но и социально активными членами общества. Поскольку ИТК-2 продемонстрировали большую по сравнению с иматинибом эффективность у ранее не леченных больных ХМЛ, в будущем они могут стать препаратами первой линии терапии для этих больных.

Следующим было сообщение канд. мед. наук, ассистента кафедры гематологии и трансфузиологии Новосибирского государственного университета А.С. Ляпкиной «Новые возможности в первой линии терапии ХМЛ», в котором докладчик объединила данные 2 рандомизированных исследований

по сравнению эффективности и безопасности дазатиниба и нилотиниба и стандартных доз иматиниба у больных с впервые выявленным ХМЛ - DASISSION и ENESTnd.

В докладе было четко показано, что дазатиниб и нилотиниб статистически значимо превосходят иматиниб по частоте достижения как полного цитогенетического, так и большого молекулярного ответов, при этом превосходство в эффективности наблюдалось во всех группах риска (по шкале Хасфорд) при хорошей переносимости исследуемых препаратов. Главным итогом исследования было то, что при назначении ИТК-2 в качестве первой линии терапии у значительно меньшего числа больных отмечалось прогрессирование заболевания в фазу акселерации или бластный криз.

	ENESTnd Нилотиниб 300 мг 2 раза в сутки* (n = 282)	ENESTnd Нилотиниб 400 мг 2 раза в сутки (n = 281)	ENESTnd Иматиниб 400 мг/сут (n = 283)	DASISSION Дазатиниб 100 мг/сут (n = 269)	DASISSION Иматиниб 400 мг/сут (n = 280)
БМО, % к 6 мес. к 12 мес.	44 55	43 51	22 27	НД 46	НД 28
ПЦО, % к 6 мес. к 12 мес.	67 80	63 78	45 65	НД 83	НД 72
ПМО, % общий за исследование	13	12	4	НД	НД
Прогрессирование, %†	2	1	11	5	9
Общая выживаемость, %	98,5	98,3	98,9	97,0	98,0

Слайд 5. Эффективность ИТК-2 у ранее не леченных больных в ХФ ХМЛ в исследованиях III фазы [Kantarjian H. et al. Clin. Cancer Res. 2011 Feb 9. PMID: 21307148]

БМО - большой молекулярный ответ; НД - нет данных; ПМО - полный молекулярный ответ; ПЦО - полный цитогенетический ответ.

А

Нежелательное явление, %	Нилотиниб 300 мг 2 раза в сутки (n = 279)		Нилотиниб 400 мг 2 раза в сутки (n = 277)		Иматиниб 400 мг 1 раз в сутки (n = 280)	
	Любой степени	III-IV степени	Любой степени	III-IV степени	Любой степени	III-IV степени
Тошнота	14	< 1	21	1	34	0
Диарея	8	< 1	7	0	26	1
Рвота	5	0	9	1	18	0
Периферические отеки	5	0	6	0	15	0
Отек лица	< 1	0	2	0	11	< 1
Отек век	< 1	0	2	< 1	16	< 1
Периорбитальные отеки	< 1	0	1	0	14	0
Спазмы мышц	8	0	7	< 1	27	< 1
Сыпь	32	< 1	37	3	13	2
Головная боль	14	1	22	1	9	< 1
Зуд	16	< 1	13	< 1	6	0
Алопеция	9	0	13	0	5	0
Миалгия	10	< 1	10	0	11	0
Усталость	11	0	9	< 1	10	< 1

Б

Нежелательное явление, %	Дазатиниб 100 мг 1 раз в сутки (n = 268)		Иматиниб 400 мг 1 раз в сутки (n = 280)	
	Любой степени	III-IV степени	Любой степени	III-IV степени
Задержка жидкости	23	1	43	1
Поверхностные отеки	10	0	36	< 1
Плевральный выпот	12	< 1	0	0
Миалгия	22	0	38	1
Тошнота	9	0	21	0
Рвота	5	0	10	0
Диарея	18	< 1	19	1
Усталость	8	< 1	11	0
Головная боль	12	0	10	0
Сыпь	11	0	17	1

Слайд 6. Негематологические побочные явления, связанные с лечением ИТК-2 (> 10 % в любой группе), у ранее не леченных больных в ХФ ХМЛ. Обзор клинических исследований:

А - сравнение нилотиниба и иматиниба; Б - сравнение дазатиниба и иматиниба

Исследование	ENESTnd Нилотиниб 300 мг 2 раза в (n = 282)		ENESTnd Нилотиниб 400 мг 2 раза в (n = 281)		ENESTnd Иматиниб 400 мг/сут (n = 283)		DASISION Дазатиниб 100 мг/сут (n = 258)		DASISION Иматиниб 400 мг/сут (n = 268)	
	Любой	III-IV	Любой	III-IV степени	Любой	III-IV	Любой	III-IV	Любой	III-IV
Нейтропения	43	12	38	10	68	20	65	21	58	20
Тромбоцитопения	48	10	49	12	56		70	19	62	10
Анемия	38	3	38	3	47		90	10	54	7

Слайд 7. Суммарные данные по гематологическим осложнениям при лечении ИТК-2 больных в ХФ ХМЛ в течение первых 18 мес. [Kantarjian H. et al. Clin. Cancer Res. 2011 Feb 9. PMID: 21307148]

Такие оптимистические результаты уже привели к тому, что дазатиниб зарегистрирован не только в США и Европе, но 10 февраля 2011 г. и в Российской Федерации как препарат для лечения впервые выявленного ХМЛ в хронической фазе (ХФ). Нилотиниб также зарегистрирован в США и Европе, регистрация в РФ ожидается. Таким образом, дальнейшее наблюдение за пациентами определит перспективы использования ИТК-2 в первой линии терапии ХМЛ.

Канд. мед. наук., старший научный сотрудник отделения диагностики опухолей РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН Т.М. Кочоян рассмотрел важную для клиницистов тему о частоте и значимости плеврального выпота при лечении дазатинибом. Были представлены интересные данные о частоте плеврального выпота в популяции. Показано, что ежегодно в мире выявляется более 1 млн случаев плеврального выпота, причем 37 % из них у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, 30 % - связаны с бактериальными и вирусными инфекциями, 15 % - с онкологическими заболеваниями (кроме ХМЛ). По данным международной литературы и на основании имеющихся результатов клинических исследований, были представлены возможные механизмы развития плеврального выпота при использовании дазатиниба. Имеются сообщения о высоком содержании лимфоцитов в плевральной жидкости, а также о связи развития выпота с бывшими у больного ранее иммунными реакциями, например кожной сыпью или аутоиммунными нарушениями в анамнезе, что позволило предположить иммунный механизм возникновения плеврального выпота и возможность его купирования назначением глюкокортикостероидов [de Lavallade H., Punnialingam S., Milojkovic D. et al. Br. J. Haematol. 2008; 141: 745-7; Bergeron A., Rea D., Levy V Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2007; 176: 814-8]. Известно, что дазатиниб ингибирует не только BCR-ABL. Ингибирование PDGFR- β способствует снижению давления интерстициальной жидкости. Ингибирование киназ из семейства SRC способствует повышению проницаемости сосудов [Quintas-Cardama A., Kantarjian H., O'Brien S. et al. J. Clin. Oncol. 2007; 25: 3908-14]. Эти факторы также могут играть определенную роль в развитии плеврального выпота. Описаны и другие факторы риска плеврального выпота: гипертензия, болезни сердца в анамнезе, сопутствующая патология легких. Кроме того, факторами риска плеврального выпота могут быть суточная доза дазатиниба более 100 мг и лечение на поздних стадиях ХМЛ [Quintas-Cardama A., Kantarjian H., O'Brien S. et al. J. Clin. Oncol. 2007; 25: 3908-14; de Lavallade H., Punnialingam S., Milojkovic D. et al. Br. J. Haematol. 2008; 141: 745-7; Kim D.H., Popradi G., Sriharsha L. et al. Clin. Leukemia 2008; 2: 55-63].

При проведении многофакторного статистического анализа с учетом возраста и пола пациентов, длительности ХМЛ до назначения дазатиниба, тромботических осложнений в анамнезе, результата терапии иматинибом (рези-

662 пациента в ХФ ХМЛ



Слайд 8. Зависимость частоты плеврального выпота от дозы и кратности приема дазатиниба [Shah N.P. et al. Haematologica 2010; 95: 232-40. Porkka K. et al. Cancer 2010; 116: 377-86]

стентность, субоптимальный ответ, непереносимость) было выявлено, что единственным параметром, относительно связанным с повышенным риском плеврального выпота, оказался старший возраст (> 70 лет). Связь развития плевральных выпотов с возрастом относительная, поскольку в более пожилой группе пациентов всегда учитывается совокупность факторов риска, в т. ч. и сопутствующая сердечная недостаточность.

У пациентов с ХМЛ при дозе дазатиниба 100 мг 1 раз в сутки плевральный выпот любой степени был выявлен в 14 % случаев, из них у 2 % - III степени. В докладе четко прозвучало, что плевральные выпоты III-IV степени не должны встречаться в клинической практике, а их развитие - результат несвоевременной диагностики.

Докладчик продемонстрировал данные 4-летнего наблюдения за пациентами, вошедшими в исследование по оптимизации дозы дазатиниба, которые были представлены на международной конференции ASCO в 2010 г., и показал, что общая частота плеврального выпота снижается с 14 % в течение 2 лет наблюдения до 7 и 2 % в течение 3 и 4 лет наблюдения соответственно [Neil P. Shah, Jorge E. Cortes, Charles A. Schiffer et al. ASCO 2010: Abstract 6512].

Несмотря на то что плевральный выпот иногда приводит к временным перерывам в терапии и снижению дозы препарата, это не препятствует достижению и сохранению стойких ответов на терапию. У пациентов с наличием и отсутствием плеврального выпота ВБП и ОВ были близкими. Так, 24-месячная ВБП у больных с плевральным выпотом составила 75 %, а у пациентов без выпота - 76 %. В группе получавших 100 мг дазатиниба 1 раз в сутки упомянутый показатель был равен 78 и 80 % соответственно. 24-месячная ОВ у всех больных с плевральным выпотом и без него составила 93 и 90 % соответственно, а у аналогичных пациентов, получавших 100 мг дазатиниба 1 раз в сутки, - 89 и 91 % соответственно [Porkka K. et al. Cancer 2010; 116: 377-86].

Кроме того, была детально представлена тактика ведения пациентов с различной степенью плеврального выпота как при первичном выявлении, так и при рецидивах. Очевидно, что в клинической практике необходимо выработать единый алгоритм ведения данной категории больных с целью выявлять и купировать нежелательные явления на ранних этапах их развития.

В международном исследовании по изучению оптимальной дозы дазатиниба в группе пациентов, получавших 100 мг дазатиниба 1 раз в сутки (n = 165), у 52 % больных потребовалась временная отмена препарата, у 35 % - редукция дозы, лишь у 3 пациентов препарат был отменен. Назначение диуретиков потребовалось 57 % больных, кортикостероидов - 26 %. Торакцентез выполнялся у 12 пациентов.

В заключение было отмечено, что у пациентов в ХФ ХМЛ прием дазатиниба в дозе 100 мг в сутки приводит к минимальной частоте плевральных выпотов. Учитывая сроки, частоту выявления плеврального выпота на фоне

длительного эффективного лечения дазатинибом, а также простоту купирования этого побочного эффекта, появилась возможность вне зависимости от плеврального выпота продолжать терапию у больных ХМЛ.

Не меньший интерес вызвал доклад канд. мед. наук, старшего научного сотрудника отделения лейкозов и патологии эритронов Гематологического научного центра Е.Ю. Чельшевой, посвященный волнующей многих пациентов проблеме - «ХМЛ и беременность». Был подробно рассмотрен зарубежный и отечественный опыт ведения беременности у пациенток и партнерш пациентов с ХМЛ. При планировании и наблюдении за беременными возникают вопросы о влиянии беременности на течение ХМЛ, о влиянии ХМЛ на течение беременности, о влиянии лечения ХМЛ на течение беременности и дальнейшую фертильность.

Автор доклада привела имеющиеся в литературе данные о течении и исходах беременности у больных и у партнерш пациентов, получающих иматиниб.

Исходы в 21 случае:1-4

- 16 - рождение детей (15 здоровы, 1 ребенок-небольшие аномалии развития яичек);
- 1 - внутриутробная гибель плода (13 нед. беременности);
- 2 - самопроизвольный аборт;
- 2 - медицинский аборт.

1. Investigators Brochure, STI 571 (formerly CGP 57148B), and data on file, Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland.
2. Hensley M.L., Ford J.M. Imatinib treatment: specific issues related to safety, fertility, and pregnancy. *Semin. Hematol.* 2003 Apr; 40(2 Suppl 2): 21-5.
3. Ault P., Kantarjian H., O'Brien S. et al. Pregnancy among patients with chronic myeloid leukemia treated with imatinib. *J. Clin. Oncol.* 2006; 24(7): 1204-8.
4. Ramasamy K., Hayden J., Lim Z.-Y. et al. Successful pregnancies involving men with chronic myeloid leukaemia on imatinib therapy. *Br. J. Haematol.* 2007; 137(4): 374-5.

Слайд 9. Исходы беременности у партнерш пациентов, получающих иматиниб (по данным мировой литературы)

Были показаны оптимистические данные о возможности благоприятного течения беременности и родов у пациенток при достижении глубоких и стойких цитогенетической и молекулярной ремиссий и временного прерывания терапии иматинибом. ХМЛ повышает риск самопроизвольного аборта, преждевременных родов, внутриутробной задержки развития плода, а также перинатальную смертность (обычно вследствие недоношенности). По данным литературы, самопроизвольное прерывание беременности наблюдается практически у 1/4 пациенток с ХМЛ - в 22 % случаев.

Несмотря на отсутствие данных по ведению беременности и рисков для матери и плода при терапии ИТК-2, был

171 случай, в 62 случаях исход неизвестен

Из 109 случаев при сохранении беременности осложнения у 36 (33 %) больных:

- самопроизвольный аборт - 24 (22 %);
- внутриутробная гибель плода - 1 (0,9 %);
- врожденные аномалии - 9 (8,2 %);
- низкая масса тела при рождении - 2 (1,8 %).

[Cole S., Kantarjian H., Ault P. et al. Successful completion of pregnancy in a patient with chronic myeloid leukemia without active intervention: a case report and review of the literature. *Clin. Lymphoma Myeloma* 2009; 9: 324-7.]

Врожденные аномалии _____:

- преждевременное заращение черепных швов;
- эмбриональная грыжа;
- дефекты развития почек, позвоночника, сердечно-сосудистой системы, гипоплазия легких.

[Pye S., Cortes J., Ault P. et al. The effects of imatinib on pregnancy outcome. *Blood* 2008; 111(12): 5505-8.]

Слайд 10. Исходы беременности у женщин с ХМЛ при терапии иматинибом (по данным мировой литературы)

Исход беременности	Партнерши пациентов	Пациентки
Рождение здоровых детей в срок	13	9
Беременность в настоящее время		4
Преждевременные роды		1 (смерть)
Самопроизвольный аборт		1
Искусственное прерывание беременности		5
Общее число случаев	13	20*

* Из 20 беременностей было 2 повторных. Первая беременность завершилась медицинским абортom, вторая была спланирована и завершилась рождением здоровых детей в обоих случаях.

Слайд 11. Исходы беременности на фоне терапии иматинибом в РФ (информация от апреля 2011 г.)

представлен интересный клинический случай беременности и рождения здорового ребенка у пациентки в фазе акселерации на фоне терапии дазатинибом, имевшей в анамнезе бесплодие в течение многих лет.

ИТК-2 (нилотиниб, дазатиниб):

тератогенное действие в экспериментах у животных¹²

На основании рекомендаций FDA препараты относятся к категории «D»:

«Применение препаратов сопряжено с определенным риском для плода, однако польза от их применения превосходит возможное побочное действие».

Недостаточно клинических данных.

Для пациенток, получающих ИТК-2, рекомендована эффективная контрацепция.

1. Tasigna (nilotinib) [Important Safety Information]. NNPC: East Hanover, 2007.

2. He K., Lago M.W., Iyer R.A. et al. Lacteal secretion, fetal and maternal tissue distribution of dasatinib in rats. *Drug. Metab. Dispos.* 2008; 36: 2564-70.

Слайд 12. Беременность при терапии ИТК-2

Докладчиком были сделаны выводы о том, что современная терапия ХМЛ дает надежду женщинам при достижении цитогенетической и молекулярной ремиссий спланировать беременность и познать счастье материнства. Для партнерш мужчин с ХМЛ, получающих терапию иматинибом, четких противопоказаний к планированию беременности не отмечено.

Все представленные материалы и доклады вызвали живой интерес и множество вопросов у аудитории. По отзывам участников, семинар прошел с большим успехом и был интересен врачам. Учитывая тот факт, что не все врачи имеют возможность посещать международные конгрессы и крупные российские симпозиумы, подобные мероприятия вносят неоценимый вклад в профессиональное развитие и образование врачей, дают им возможность быть в курсе последних научных достижений и успехов. Все участники образовательного семинара выразили надежду на то, что подобные мероприятия будут проводиться на регулярной основе.

Аналогичное мероприятие состоялось 13-15 мая 2011 г. в подмосковном пансионате «Бор».

В нем приняло участие 46 врачей-гематологов из Вологды, Череповца, Твери, Ярославля, Иваново, Владимира, Рязани, Липецка, Курска, Орла и Калуги.

В рамках семинара врачи прослушали лекцию проф. М.А. Волковой «Новые возможности в терапии ранее не леченных больных ХМЛ». Докладчик подчеркнула, что появление иматиниба в терапии ХМЛ изменило представление о возможностях лечения этого заболевания. Однако через 8 лет терапии более трети пациентов нуждаются в изменении схемы лечения из-за неудач терапии или непереносимости иматиниба.

При этом результаты 2 рандомизированных клинических исследований III фазы по сравнению эффективности и безопасности нилотиниба и дазатиниба с иматинибом у пациентов с впервые выявленным ХМЛ в ХФ (исследования ENESTnd и DASISION соответственно) демонстрируют более высокую эффективность ИТК-2 в первой линии терапии ХМЛ, что открывает новые перспективы для лечения этих больных.

Показатель	ENESTnd			DASISION	
	Иматиниб 400 мг	Нилотиниб 300 мг	Нилотиниб 400 мг	Иматиниб 400 мг	Дазатиниб 100 мг
ПЦР через 12 мес., %	65	80	78	72	83
ПМР через 12 мес., %	22	44	43	28	46
ПМР через 3, 6, 9 мес., %	1/12/18	9/33/44	5/30/39	0,4/8/18	8/27/39
Прогресси- рование в ФА или БК	11 (4 %)	2 (< 1 %)	1 (< 1 %)	9 (3,5 %)	5 (1,9 %)

Слайд 13. Основные данные исследований ENESTnd и DASISION
БК - бластный криз; ПМР - полная молекулярная ремиссия; ПЦР -
полная цитогенетическая ремиссия; ФА - фаза акселерации.

В заключение докладчик привела данные шведского исследования, проводившегося в период с 1973 по 2008 г., в котором прослежены результаты терапии и продолжительность жизни более 3000 больных ХМЛ. Данные 10-летней выживаемости больных ХМЛ в разные периоды терапии в последние три с половиной десятилетия показали следующее.

Результаты исследования показали, как с развитием методов лечения ХМЛ повышаются показатели ОВ больных, при этом с появлением в клинической практике ИТК 10-летняя выживаемость резко возрастает. Данное исследование включало пациентов всех возрастных групп, отмечено увеличение продолжительности жизни больных до 80 лет.

Оценены результаты лечения 3173 больных ХМЛ	
10-летняя выживаемость за 35-летний период	
1973- 1979 гг.	5 %
1980- 1986 гг.	10 %
1987- 1993 гг.	20 %
1994- 2000 гг.	40 %
2001- 2008 гг.	80 %

Слайд 14. Шведское исследование 1973-2008 гг. [Bjorkholm M. et al. Blood 2010; 116(21): 93, abstr. 205]

Еще один доклад был представлен канд. мед. наук, старшим научным сотрудником ФГБУ ГНЦ МЗ и СР РФ О.Ю. Виноградовой и был посвящен применению ингибиторов ИТК-2 в лечении ХМЛ при резистентности или непереносимости терапии иматинибом. В ходе своего выступления докладчик показала необходимость применения ИТК-2 в случае неудачи или непереносимости иматиниба, а также

затронула различные практические аспекты выбора терапии второй линии из имеющихся в данное время на российском рынке препаратов с учетом существующих проблем назначения и получения пациентами препаратов, не включенных в программы дополнительного льготного обеспечения.

Кульминацией научных событий в области терапии ХМЛ стал приезд в Россию профессора гематологии Болонского университета, руководителя отделения гематологии и онкологии, представителя рабочей группы по хроническому миелолейкозу European LeukemiaNet Микеле Баккарани.

В рамках своего пребывания в России проф. М. Баккарани принял участие в «круглом столе», посвященном «Второй линии терапии ХМЛ», который состоялся 23 апреля 2011 г. в РИА «Новости». В ходе обсуждения поднимались вопросы как клинической эффективности и безопасности ИТК-2, так и фармакоэкономической целесообразности их применения.

Позже в тот же день состоялась видеоконференция «**Новые горизонты в лечении ХМЛ. Дазатиниб в первой линии терапии ХМЛ**», поводом для проведения которой стала регистрация препарата Спрайсел в первой линии терапии ХФ ХМЛ. В мероприятии участвовало 120 гематологов, в т. ч. главные гематологи из всех регионов России. Среди городов - участников видеоконференции были Уфа, Новосибирск, Омск, Санкт-Петербург, Нижний Новгород, Самара, Ростов-на-Дону, Москва.

Темы основных выступлений:

1. «Проблемы терапии ХМЛ в Российской Федерации» канд. мед наук О.Ю. Виноградова (Москва)
2. «Современные стандарты терапии ХМЛ» проф. Т.И. Пospelова (Новосибирск)
3. «Применение дазатиниба у пациентов в первой линии терапии ХМЛ» проф. Микеле Баккарани (Италия)

24 мая 2011 г. в Москве состоялся совет экспертов, посвященный теме: «Роль и место новых ингибиторов тирозинкиназ в первой и второй линиях терапии хронического миелолейкоза».

В работе совета приняло участие 11 ведущих специалистов России по лечению ХМЛ и проф. М. Баккарани, представлявший организацию European LeukemiaNet. В рамках совета выступили проф. М. Баккарани с докладом по «Европейскому регистру, рекомендациям и возможностям лечения ХМЛ» и проф. А.Г. Туркина с докладом, посвященным «Роли и месту новых ИТК в терапии ХМЛ в России».



Профессор М. Баккарани

Заключение совета экспертов:

1. Появление ИТК 2-го поколения открыло новые горизонты в терапии ХМЛ.
2. Регистрация ИТК-2 для терапии ХМЛ в качестве первой линии - важный этап, открывающий новые возможности для пациентов с ХМЛ.
3. Несмотря на высокую эффективность ИТК-2 в клинических исследованиях в первой линии терапии, условия реальной клинической практики не позволяют обеспечить всех больных, нуждающихся в этих препаратах в качестве первой линии. Необходимо включение дазатиниба и nilотиниба в список жизненно важных препаратов.
4. При переводе пациентов на вторую линию терапии ХМЛ выбор препарата (дазатиниб, nilотиниб) должен основываться на мутационном статусе, профиле побочных эффектов, анамнезе и сопутствующих заболеваниях.
5. Российские стандарты и рекомендации по лечению ХМЛ должны основываться на рекомендациях European LeukemiaNet, по которым работают гематологи всех европейских стран.



Участники заседания экспертного совета по лечению хронического миелолейкоза